








HYBRID PROTECTING GROUPS

Patent number: WO02062815
Publication date: 2002-08-15
Inventor: BEIER MARKUS (DE)
Applicant: BEIER MARKUS (DE); FEBIT AG (DE)
Classification:
- **international:** C07H19/06; C07H19/10; C07H19/16; C07H19/20;
C07H21/00; C07C219/06; C07C271/16
- **european:** C07C219/06, C07C271/16, C07C271/26, C07H19/04,
C07H19/06E, C07H19/10E, C07H19/16E, C07H19/20,
C07H21/00C4
Application number: WO2002EP01186 20020205
Priority number(s): DE20011005077 20010205

Also published as:

 EP1358197 (A1)
 DE10105077 (A1)

Cited documents:

 WO9900357
 US3991071
 EP0555537
 WO9622966
 WO9744345
more >>

Abstract of WO02062815

The invention relates to photo-labile hybrid protecting groups and the application thereof in the synthesis of protected synthons for the light-controlled synthesis of biopolymers, in particular nucleic acids.

Data supplied from the **esp@cenet** database - Worldwide

(12) NACH DEM VERTRAG ÜBER DIE INTERNATIONALE ZUSAMMENARBEIT AUF DEM GEBIET DES
PATENTWESENS (PCT) VERÖFFENTLICHTE INTERNATIONALE ANMELDUNG

(19) Weltorganisation für geistiges Eigentum
Internationales Büro



(43) Internationales Veröffentlichungsdatum
15. August 2002 (15.08.2002)

PCT

(10) Internationale Veröffentlichungsnummer
WO 02/062815 A1

(51) Internationale Patentklassifikation⁷: **C07H 19/06**,
19/10, 19/16, 19/20, 21/00, C07C 219/06, 271/16

(21) Internationales Aktenzeichen: **PCT/EP02/01186**

(22) Internationales Anmeldedatum:
5. Februar 2002 (05.02.2002)

(25) Einreichungssprache: **Deutsch**

(26) Veröffentlichungssprache: **Deutsch**

(30) Angaben zur Priorität:
101 05 077.1 5. Februar 2001 (05.02.2001) **DE**

(71) Anmelder (für alle Bestimmungsstaaten mit Ausnahme von
US): **FEBIT AG** [DE/DE]; Käfertalerstrasse 190, 68167
Mannheim (DE).

(72) Erfinder; und

(75) Erfinder/Anmelder (nur für US): **BEIER, Markus**
[DE/DE]; Friedensstrasse 39, 69121 Heidelberg (DE).

(74) Anwalt: **WEICKMANN & WEICKMANN**; Postfach 86
08 20, 81635 München (DE).

(81) Bestimmungsstaaten (national): AE, AG, AL, AM, AT,
AU, AZ, BA, BB, BG, BR, BY, BZ, CA, CH, CN, CO, CR,
CU, CZ, DE, DK, DM, DZ, EC, EE, ES, FI, GB, GD, GE,
GH, GM, HR, HU, ID, IL, IN, IS, JP, KE, KG, KP, KR,
KZ, LC, LK, LR, LS, LT, LU, LV, MA, MD, MG, MK,
MN, MW, MX, MZ, NO, NZ, OM, PH, PL, PT, RO, RU,
SD, SE, SG, SI, SK, SL, TJ, TM, TN, TR, TT, TZ, UA, UG,
US, UZ, VN, YU, ZA, ZM, ZW.

(84) Bestimmungsstaaten (regional): ARIPO-Patent (GH,
GM, KE, LS, MW, MZ, SD, SL, SZ, TZ, UG, ZM, ZW),
eurasisches Patent (AM, AZ, BY, KG, KZ, MD, RU, TJ,
TM), europäisches Patent (AT, BE, CH, CY, DE, DK,
ES, FI, FR, GB, GR, IE, IT, LU, MC, NL, PT, SE, TR),
OAPI-Patent (BF, BJ, CF, CG, CI, CM, GA, GN, GQ, GW,
ML, MR, NE, SN, TD, TG).

Veröffentlicht:

- mit internationalem Recherchenbericht
- vor Ablauf der für Änderungen der Ansprüche geltenden
Frist; Veröffentlichung wird wiederholt, falls Änderungen
eintreffen

Zur Erklärung der Zweibuchstaben-Codes und der anderen
Abkürzungen wird auf die Erklärungen ("Guidance Notes on
Codes and Abbreviations") am Anfang jeder regulären Ausgabe
der PCT-Gazette verwiesen.

(54) Title: **HYBRID PROTECTING GROUPS**

(54) Bezeichnung: **HYBRID-SCHUTZGRUPPE**

(57) Abstract: The invention relates to photo-labile hybrid protecting groups and the application thereof in the synthesis of protected
synthons for the light-controlled synthesis of biopolymers, in particular nucleic acids.

(57) Zusammenfassung: Die vorliegende Erfindung betrifft fotolabile Hybrid-Schutzgruppen und deren Verwendung zur Herstel-
lung von geschützten Synthonsen für die lichtgesteuerte Synthese von Biopolymeren, insbesondere Nukleinsäuren.

WO 02/062815 A1

Hybrid-Schutzgruppe

Beschreibung

5

Die vorliegende Erfindung betrifft fotolabile Hybrid-Schutzgruppen und deren Verwendung zur Herstellung von geschützten Synthonen für die lichtgesteuerte Synthese von Biopolymeren, insbesondere Nukleinsäuren.

10

In den letzten Jahren wurden Arrays aus Biopolymeren auf einem festen Träger, z.B. DNA-Chips, durch schrittweisen Aufbau aus Synthonbausteinen in situ erzeugt. Biopolymer-Arrays haben in der Forschung und Diagnostik eine sehr hohe Bedeutung, da sie eine schnelle und hochparallele Bearbeitung komplexer biologischer Fragestellungen

15

erlauben.

Bei der lichtgesteuerten Synthese von Nukleinsäure-Chips finden fotolabile Nukleosid-Derivate Verwendung. Hierbei findet der Kettenaufbau der Nukleinsäure-Fragmente üblicherweise mittels Phosphoramidit-Synthonen

20 statt. Die Bausteine tragen jeweils eine temporäre Fotoschutzgruppe, die durch Lichteinstrahlung entfernt werden kann. Das Syntheseprinzip sieht eine zyklische Abfolge von v.a. Kondensations- und Deprotektions-Schritten (durch Licht) vor. Die Effizienz, mit der eine solche lichtgesteuerte Synthese erfolgen kann, wird im Wesentlichen durch die verwendeten

25 fotolabilen Schutzgruppen, insbesondere durch die Effizienz, mit der diese im Bestrahlungsschritt entfernt werden können, bestimmt. Bei den bislang zur lichtgesteuerten Synthese verwendeten Fotoschutzgruppen handelt es sich um die NVOC (S.P.A. Fodor et al., Science 251 (1991), 767 ff.), MeNPOC (A.C. Pease et al., Proc. Natl. Acad. Sci. 91 (1994), 5022 ff.),

30 DMBOC (M.C. Pirrung, J. Org. Chem. 60 (1995), 1116 ff.) und die NPPOC-Schutzgruppen (A. Hassan et al., Tetrahedron 53 (1997), 4247 ff.).

- 2 -

Weitere Beispiele für fotolabile Schutzgruppen in der Nukleosid- bzw. Nukleotidchemie sind die o-Nitrobenzyl-Gruppe und ihre Derivate (vgl. z.B. Pillai, Org. Photochem. 9 (1987), 225; Walker et al., J. Am. Chem. Soc. 110 (1988), 7170). Weiterhin ist auch die 2-(o-Nitrophenyl)ethyl-Gruppe als fotolabile Schutzgruppe für Nukleoside bekannt (vgl. Pfeleiderer et al., In: "Biophosphates and their Analogues - Synthesis, Structure, Metabolism and Activity", ELSEVIER Science Publishers B.V. Amsterdam (1987), 133 ff.; WO97/44345 und WO96/18634).

Die gegenwärtig für die lichtgesteuerte Synthese von Nukleinsäuren verwendeten fotolabilen Schutzgruppen (z.B. NVOC, MeNPOC, NPPOC) zeichnen sich im Allgemeinen dadurch aus, dass ihre Abstraktion in einem einzigen Schritt erfolgt.

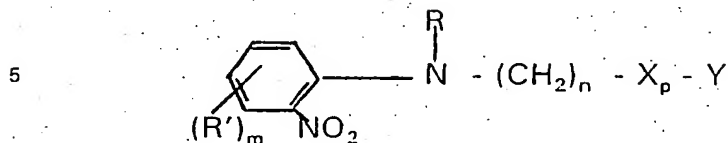
Des Weiteren handelt es sich bei den bislang verwendeten Schutzgruppen um durchweg farblose bzw. nicht-fluoreszierende Moleküle. Dies hat u.a. neben einer nur sehr geringen Absorption des eingestrahnten Lichtes zur Folge, dass der Abstraktionsprozess dieser Schutzgruppen nicht verfolgt/detektiert werden kann.

Aufgabe der Erfindung war es somit, Fotoschutzgruppen bereitzustellen, die einen zweistufigen Abstraktionsprozess ermöglichen. Des Weiteren war die Bereitstellung von neuartigen fotolabilen Nukleosid-Derivaten für die lichtgesteuerte Synthese von Nukleinsäure-Arrays eine Aufgabe der Erfindung.

In einer Ausführungsform wird der zweistufige Abspaltungsprozess dafür genutzt, eine zusätzliche quasi-Pause-Funktion einzuführen, d.h. es kann entschieden werden, wann und wo aus einer vormals nicht-fotoaktiven Schutzgruppe durch eine chemische Transformation eine fotolabile Schutzgruppe generiert wird.

- 3 -

Ein Gegenstand der Erfindung ist somit eine Verbindung der allgemeinen Formel (I)



worin

R H oder ein organischer Rest, z. B. ein gegebenenfalls substituierter C₁-C₁₀-Alkylrest, ein gegebenenfalls substituierter Arylrest oder eine
10 abspaltbare Gruppe ist,

R' jeweils unabhängig Halogen, CN, OCH₃, OC₂H₅, NO₂, -N=N-R'' oder ein gegebenenfalls substituierter C₁-C₄-Alkyl-, Alkenyl-, Alkynyl- oder Alkoxyrest ist, wobei gegebenenfalls mehrere benachbarte R'-
15 Gruppen ein Ringsystem bilden können,

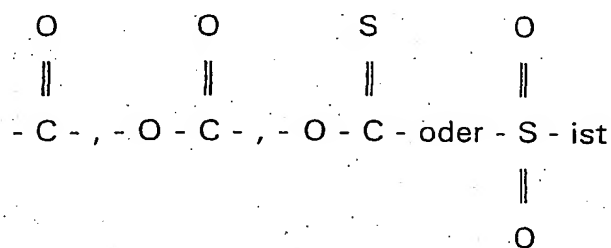
R'' ein gegebenenfalls substituierter Arylrest ist,

m eine ganze Zahl von 0 bis 4 ist,

n eine ganze Zahl von 0 bis 4, vorzugsweise von 0 bis 2 ist,

p 0 oder 1 ist,

20 X eine Gruppe ausgewählt aus



und

Y eine Abgangsgruppe ist.

30 Substituenten von Alkyl-, Alkenyl-, Alkynyl bzw. Arylgruppen sind vorzugsweise ausgewählt aus Halogen, z. B. F, Cl, Br oder J, OH, SH, -O-, -S-, -S(O)₂-, NO₂ und CN. Die Substituenten können an dem betreffenden

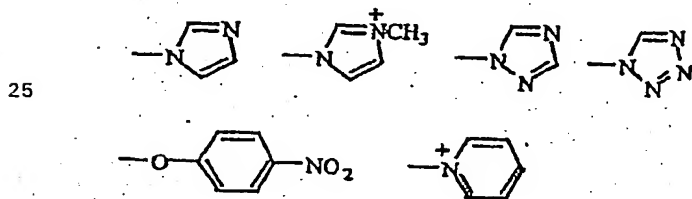
Rest einfach oder mehrfach vorliegen. Arylgruppen können auch Ringsysteme mit Heteroatomen wie O, N oder/und S umfassen.

5 In der Verbindung (I) kann R Wasserstoff oder ein organischer Rest, vorzugsweise eine abspaltbare Gruppe, z.B. eine Schutzgruppe oder/und eine optisch nachweisbare Gruppe, z.B. eine Farbstoff- oder Fluoreszenzgruppe, sein, wobei R in diesem Fall vorzugsweise eine fotostabile Gruppe ist, d.h. eine Gruppe, die nicht durch Bestrahlung,
10 sondern auf andere Art und Weise, z.B. durch Behandlung mit Base oder Säure, durch Reduktion oder Oxidation, oder enzymatisch abspaltbar ist.

Das Symbol m ist vorzugsweise eine ganze Zahl von 0 bis 2, besonders bevorzugt 0 oder 1. Das Symbol n ist vorzugsweise eine ganze Zahl von 0
15 bis 2 und besonders bevorzugt 0 oder 1.

Die Abgangsgruppe Y ist eine Gruppe, die bei Reaktion der Verbindung (I) mit einer anderen Verbindung abgespalten werden kann. Vorzugsweise ist Y eine durch Reaktion mit einem Nukleophil gegebenenfalls in Gegenwart
20 einer Hilfsbase wie Pyridin abspaltbare Abgangsgruppe. Bevorzugte Beispiele für Y sind:

Cl, Br, J, Aryl, z. B. Phenyl, Tosylat, Mesylat, Trifluorsulfonat,



30 Überraschenderweise wird durch Blockierung/Maskierung des Wasserstoffatoms in Position R durch geeignete funktionelle Gruppen erreicht, dass die Abstraktion der Fotoschutzgruppe teilweise oder ganz

blockiert wird. Dadurch kann der üblicherweise einstufige Abstraktionsvorgang auf einen zweistufigen Prozess erweitert werden. Durch die Maskierung der Fotoschutzgruppe ($R \neq H$) wird erreicht, dass in einem ersten Schritt durch Abspaltung der funktionellen Gruppe das zur Nitro-Funktion orthoständige Amido- oder Aminoproton ($R = H$) freigesetzt wird. Erst mit diesem vorgeschalteten Schritt wird eine fotolabile Funktion/Schutzgruppe erzeugt. Im folgenden zweiten Schritt erfolgt dann die Abstraktion der Fotoschutzgruppe durch Lichteinwirkung.

10 In einer weiteren Ausführungsform wird zur Derivatisierung der Amido- oder Aminofunktion z.B. eine farbgebende Funktion (UV- oder Fluoreszenzfarbstoff) eingesetzt. Dadurch wird eine besonders leichte Detektion der Fotoschutzgruppen möglich.

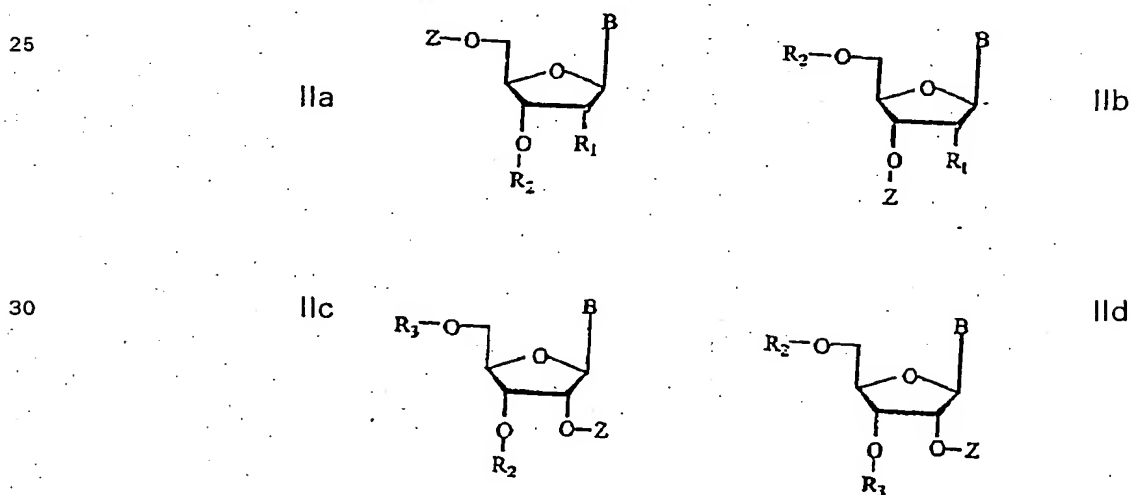
15 In noch einer weiteren Ausführungsform wird zur Derivatisierung der Aminofunktion z.B. eine dem Fachmann bekannte Schutzgruppe eingesetzt. Wird hierfür z.B. eine basenlabile Schutzgruppe verwendet, kann diese Fotoschutzgruppe durch Lichteintrag erst abgespalten werden, wenn ein basenlabiler Entschützungsschritt vorgeschaltet ist.

20 Dies ermöglicht eine zusätzliche Dimension hinsichtlich der Adressierung von Stellplätzen auf einem Bio-Chip. Zusätzlich zur Adressierung durch einstufige Bestrahlung kommt eine solche mit zweistufiger Bestrahlung (d.h. zuerst Schutzgruppen-Abspaltung, dann Bestrahlung) hinzu. D.h. an bestimmten Stellplätzen kann das Kettenwachstum durch Lichteintrag allein
25 weitergeführt werden, während an anderen Stellplätzen für die Fortführung des Kettenwachstums zuerst eine Abspaltung der Aminschutzgruppe erforderlich ist. Somit wird quasi eine Licht-Pause-Funktion für das Kettenwachstum erwirkt, die, wenn gewünscht, wieder aufgehoben
30 werden kann.

Ein weiterer Gegenstand der Erfindung ist die Verwendung einer Verbindung (I) zur Herstellung von geschützten Synthone für die lichtgesteuerte Synthese von Biopolymeren, wie etwa Nukleinsäuren, z.B. DNA oder RNA. Es ist jedoch anzumerken, dass die Verbindungen auch zur Synthese von anderen Biopolymeren, wie etwa Peptiden, Peptidnukleinsäuren (PNA) oder Sacchariden, geeignet sind. Das Synthon kann ein monomerer Baustein, z.B. ein Nukleosidderivat, aber auch ein oligomerer Baustein, z.B. ein Dimer oder Trimer, d.h. beispielsweise ein Di- oder Trinukleosidderivat, sein. Besonders bevorzugt ist das Synthon ein Phosphoramidit-Baustein. Es können jedoch auch andere Nukleotidsynthese-Bausteine, z.B. Phosphat-, oder Phosphonat-Bausteine, verwendet werden. Weiterhin können als Synthone auch Linker- bzw. Spacerbausteine, z. B. als Phosphoramidite, eingesetzt werden.

Noch ein weiterer Gegenstand der Erfindung ist ein geschütztes Synthon für die lichtgesteuerte Synthese von Biopolymeren, das mindestens eine fotolabile oder (wenn R von H verschieden ist) durch Aktivierung (Abstraktion von R) fotolabilisierbare Schutzgruppe Z trägt, die durch Reaktion (des Synthons) mit Verbindung (I) durch Substitution von Y hervorgegangen ist.

Bevorzugte Beispiele für Synthone zum Aufbau von Nukleinsäurepolymeren sind Verbindungen der allgemeinen Formeln (IIa), (IIb), (IIc) oder (IId):



worin B Wasserstoff oder ein organischer Rest, z. B. ein gegebenenfalls substituierter C_1 - C_{10} Alkylrest wie CH_3 , und vorzugsweise eine heterocyclische Base, insbesondere eine Nukleobase, beispielsweise eine Pyrimidinbase, ausgewählt aus natürlichen Pyrimidinbasen wie Cytosin, Thymin oder Uracil, und nicht natürlichen Pyrimidinbasen, wie 5-Methylcytosin, oder eine Purinbase, ausgewählt aus natürlichen Purinbasen, wie Adenin oder Guanin, oder nicht natürlichen Purinbasen, wie 2,6-Diaminopurin, Hypoxanthin oder Xanthin ist, und wobei die Nukleobase gegebenenfalls eine oder mehrere Schutzgruppen tragen kann, Z aus der Verbindung (I) durch Substitution von Y gebildet ist, R^1 H, OH, R_4 oder OR_4 ist, wobei R_4 jeweils unabhängig Halogen, CN oder ein gegebenenfalls substituierter C_1 - C_4 -Alkyl-, Alkenyl- oder Alkoxyrest ist, der ebenfalls - sofern erforderlich - eine Schutzgruppe tragen kann, einer von R^2 und R^3 eine gegebenenfalls geschützte Phosphat-, Phosphonat- oder Phosphoramiditgruppe ist und der andere H oder eine Schutzgruppe ist, wobei als Schutzgruppen auf dem Gebiet der Festphasen-Nukleinsäuresynthese übliche Schutzgruppen verwendet werden können, sofern sie nicht mit der Schutzgruppe Z oder anderen in der Verbindung vorhandenen Schutzgruppen interferieren.

Die erfindungsgemäßen geschützten Synthone können zur lichtgesteuerten Synthese von Biopolymeren, insbesondere von Nukleinsäuren eingesetzt werden. Dabei kann zur Verbesserung der Syntheseeffizienz eine zweistufige Abspaltung der Schutzgruppe Z bzw. eine optische Überwachung der Aktivierung (Fotolabilisierung) oder/und der Abspaltung der Schutzgruppe Z erfolgen.

Die Synthese der Verbindungen (I) und diese Verbindungen enthaltender Synthone erfolgt im Wesentlichen nach den in WO96/18634 und WO97/44345 beschriebenen Verfahren.

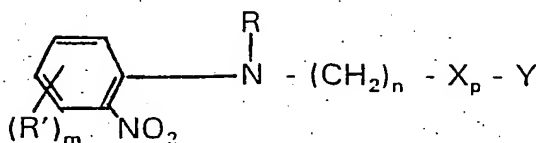
Die schematische Darstellung einer Verbindung (I) ist in Figur 1 gezeigt. o-Nitroanilin wird mit Diphosgen umgesetzt, wobei eine Verbindung (I) mit $R = H$ und $n = 0$ entsteht. Alternativ kann o-Nitroanilin mit Formaldehyd in Kalium-t.-butoxylat und anschließend mit Diphosgen zu einer Verbindung mit $R = H$ und $n = 1$ reagiert werden. Eine weitere Möglichkeit zur Darstellung der erfindungsgemäßen Verbindungen besteht darin, o-Nitroanilin mit Fmoc-Cl und anschließend mit Diphosgen umzusetzen, wobei eine Verbindung (I) mit $R = \text{Fmoc}$ und $n = 0$ erhalten wird. Dementsprechend entsteht aus Umsetzung von o-Nitroanilin mit Formaldehyd und Kalium-t.-butoxylat, anschließende Reaktion mit Fmoc-Cl und nachfolgende Umsetzung mit Diphosgen eine Verbindung (I) mit $R = \text{Fmoc}$ und $n = 1$.

Die Reaktion einer Verbindung (I) mit $R = H$ zu einem geschützten Synthon ist in Figur 2 schematisch dargestellt. Die Verbindung (I) wird in Gegenwart von Base an die 5'-OH-Gruppe eines Nukleosids gekoppelt und anschließend mit Phosphan zu einem geschützten Phosphoramiditderivat umgesetzt. Eine entsprechende Reaktion kann auch mit einer maskierten Verbindung (I) mit $R \neq H$, z. B. Fmoc oder Farbstoff, durchgeführt werden.

Zwei Ausführungsformen der trägergestützten Oligonukleotid-Synthese unter Verwendung der erfindungsgemäßen geschützten Synthone sind in Figur 3 gezeigt. In Abschnitt A erfolgt eine einstufige Abspaltung der Schutzgruppe Z (mit $R = H$) durch Bestrahlung. In Abschnitt B ist der Wasserstoff an der Anilingrouppe durch Fmoc blockiert, sodass bei Lichteinstrahlung ohne vorherige Aktivierung kein Kettenwachstum erfolgt. Erst nach Abspaltung der Fmoc-Gruppe durch Base erfolgt eine Aktivierung zur fotolabilen Schutzgruppe, die durch anschließende Bestrahlung abgespalten werden kann.

Patentansprüche

1. Verbindung der allgemeinen Formel (I)



worin

R H oder ein organischer Rest ist,

R' jeweils unabhängig Halogen, CN, OCH₃, NO₂, -N=N-R'',
 OC₂H₅ oder ein gegebenenfalls substituierter C₁-C₄-Alkyl-,
 Alkenyl-, Alkynyl- oder Alkoxyrest ist, wobei gegebenenfalls
 mehrere benachbarte R'-Gruppen ein Ringsystem bilden
 können,

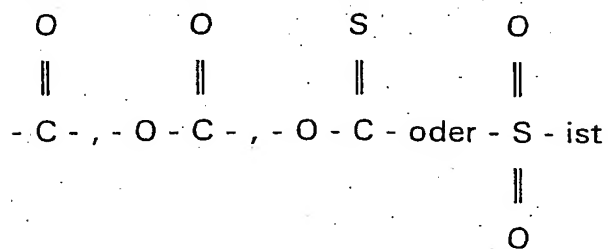
R'' ein gegebenenfalls substituierter Arylrest ist,

m eine ganze Zahl von 0 bis 4 ist,

n eine ganze Zahl von 0 bis 4 ist,

p 0 oder 1 ist,

X eine Gruppe ausgewählt aus



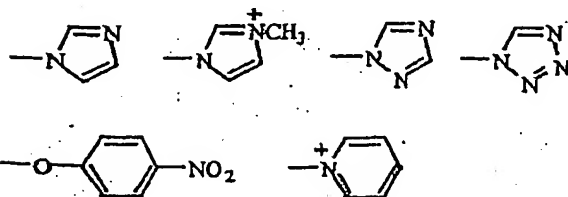
und

Y eine Abgangsgruppe ist.

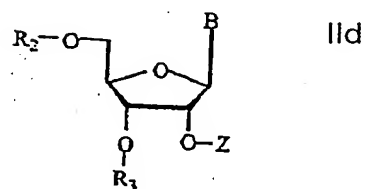
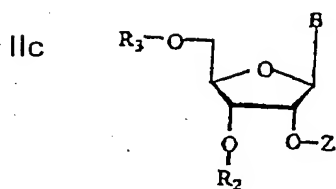
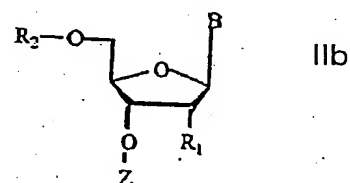
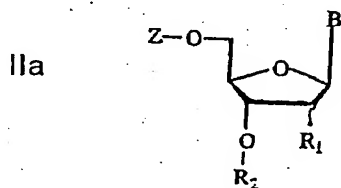
2. Verbindung nach Anspruch 1,
 dadurch gekennzeichnet,
 dass n 0 oder 1 ist.

- 10 -

3. Verbindung nach Anspruch 1 oder 2,
dadurch gekennzeichnet,
dass R H bedeutet.
- 5 4. Verbindung nach Anspruch 1 oder 2,
dadurch gekennzeichnet,
dass R eine Schutzgruppe ist.
- 10 5. Verbindung nach Anspruch 4,
dadurch gekennzeichnet,
dass R eine optisch nachweisbare Gruppe, z.B. eine Farbstoff- oder
Fluoreszenzgruppe ist.
- 15 6. Verbindung nach Anspruch 4 oder 5,
dadurch gekennzeichnet,
dass R eine fotostabile Gruppe ist.
- 20 7. Verbindung nach einem der Ansprüche 1 bis 6,
dadurch gekennzeichnet,
dass Y eine durch Reaktion mit einem Nukleophil gegebenenfalls in
Gegenwart einer Hilfsbase abspaltbare Abgangsgruppe ist.
- 25 8. Verbindung nach einem der Ansprüche 1 bis 7,
dadurch gekennzeichnet,
dass Y ausgewählt ist aus:
Cl, Br, J, Aryl, Tosylat, Mesylat, Trifluorsulfonat



9. Verwendung einer Verbindung nach einem der Ansprüche 1 bis 8 zur Herstellung von geschützten Synthonsen für die lichtgesteuerte Synthese von Biopolymeren.
10. Verwendung nach Anspruch 9 für die Synthese von Nukleinsäuren, z.B. DNA oder RNA.
11. Verwendung nach Anspruch 10, **dadurch gekennzeichnet**, dass das Synthon ein Phosphoramidit ist.
12. Geschütztes Synthon für die lichtgesteuerte Synthese von Biopolymeren, **dadurch gekennzeichnet**, dass es mindestens eine fotolabile oder durch Aktivierung fotolabilisierbare Schutzgruppe Z trägt, die durch Reaktion des Synthons mit einer Verbindung nach einem der Ansprüche 1 bis 8 durch Substitution von Y hervorgegangen ist.
13. Synthon nach Anspruch 11 oder 12 mit der allgemeinen Formel (IIa), (IIb), (IIc) oder (IIId):



wobei

B Wasserstoff oder ein organischer Rest, insbesondere eine heterocyclische Base ist,

Z aus der Verbindung (I) durch Substitution von Y gebildet ist,

5 R¹ H, OH, R⁴ oder OR⁴ ist, wobei R⁴ jeweils unabhängig Halogen, CN oder ein gegebenenfalls substituierter C₁-C₄-Alkyl-, Alkenyl- oder Alkoxyrest ist,

einer von R² und R³ eine gegebenenfalls geschützte Phosphat-, Phosphonat- oder Phosphoramiditgruppe ist und der andere H oder
10 eine Schutzgruppe ist.

14. Synthon nach Anspruch 12 oder 13,
dadurch gekennzeichnet,
dass B eine natürliche oder nicht natürliche Nukleobase ist.

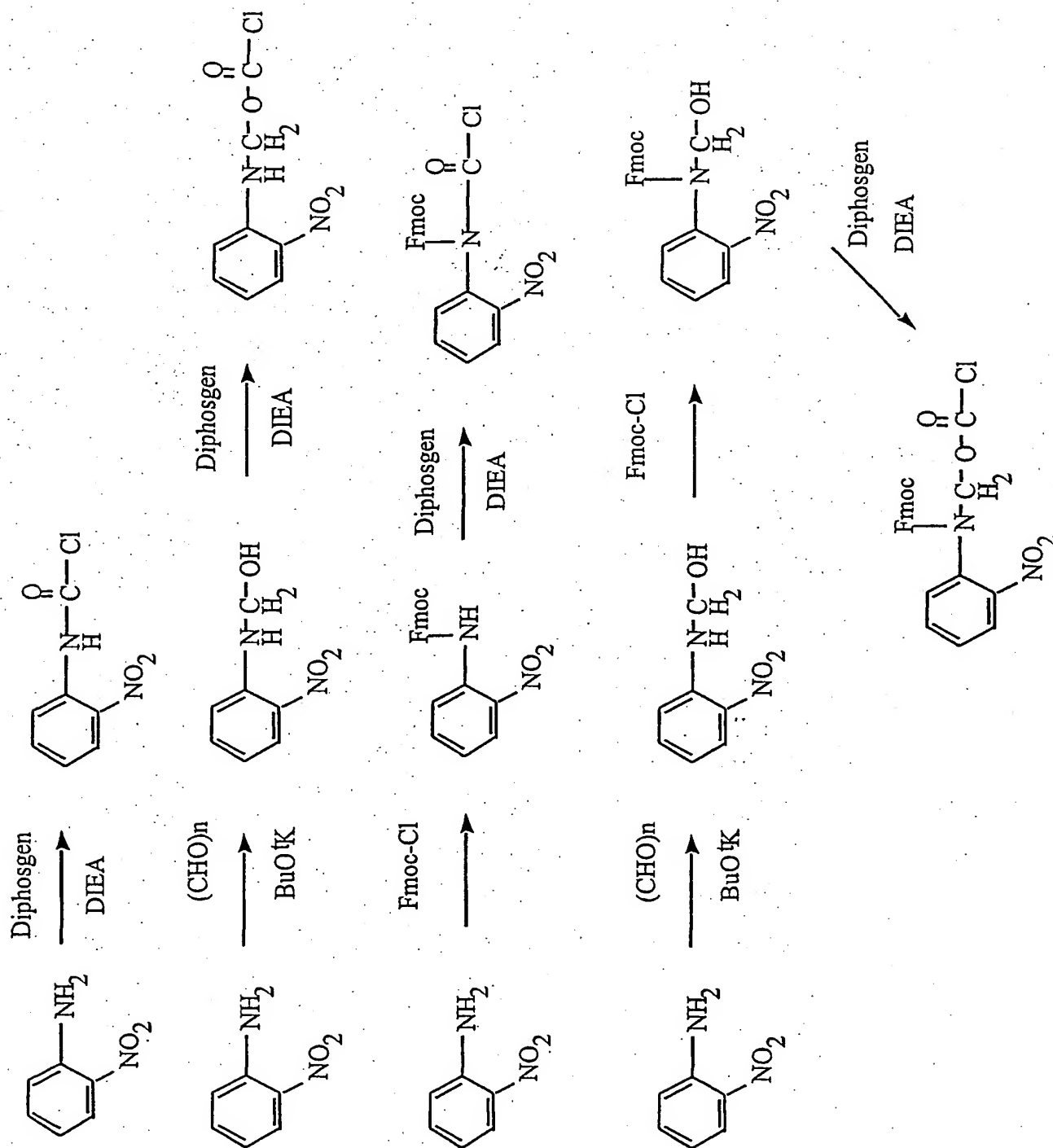
15. Verwendung eines geschützten Synthons nach einem der Ansprüche 12 bis 14 zur lichtgesteuerten Synthese von Biopolymeren.

16. Verwendung nach Anspruch 15,
20 dadurch gekennzeichnet,
dass eine zweistufige Abspaltung der Schutzgruppe Z erfolgt.

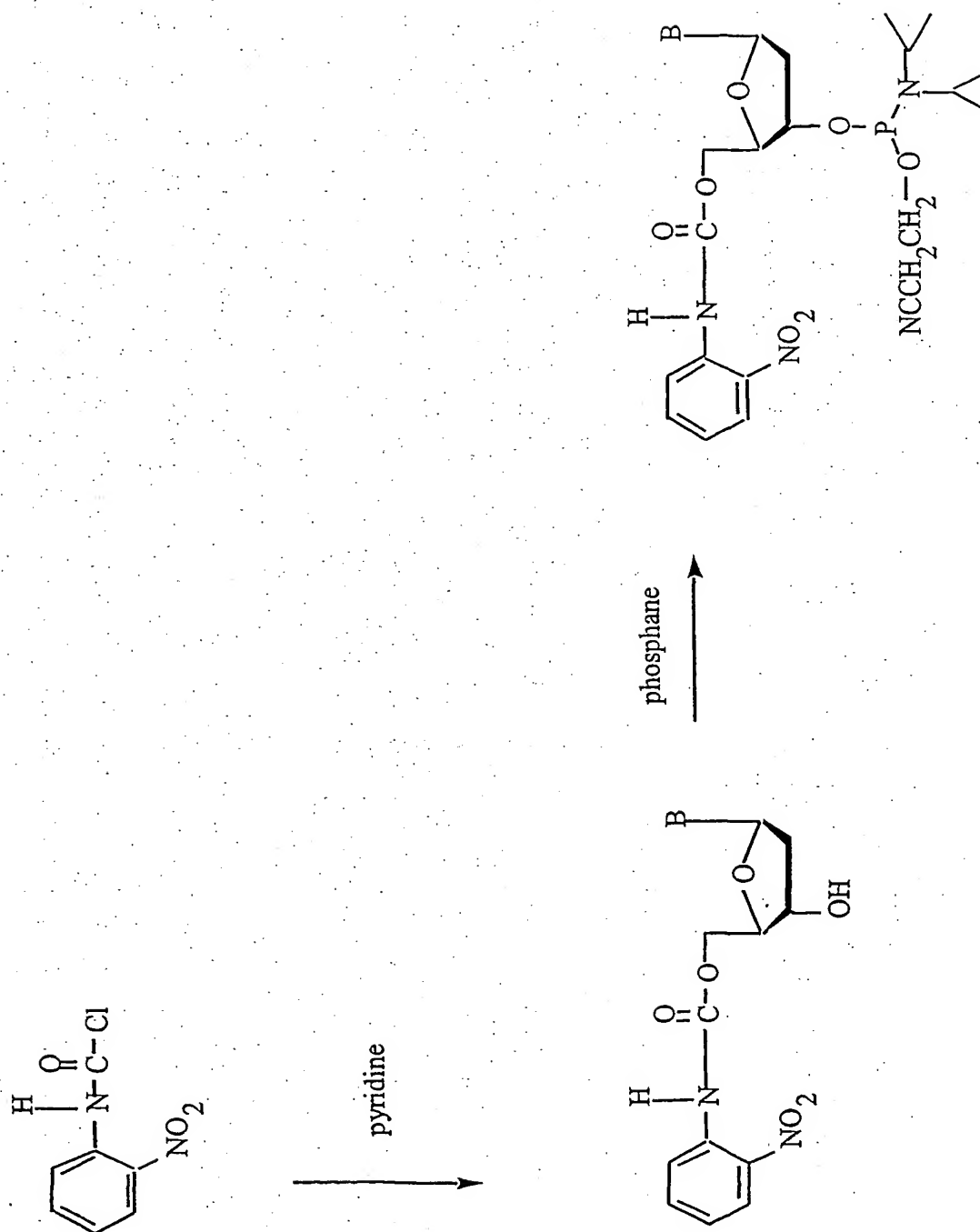
17. Verwendung nach Anspruch 15 oder 16,
dadurch gekennzeichnet,
25 dass eine optische Überwachung der Aktivierung oder/und der Abspaltung der Schutzgruppe Z erfolgt.

30

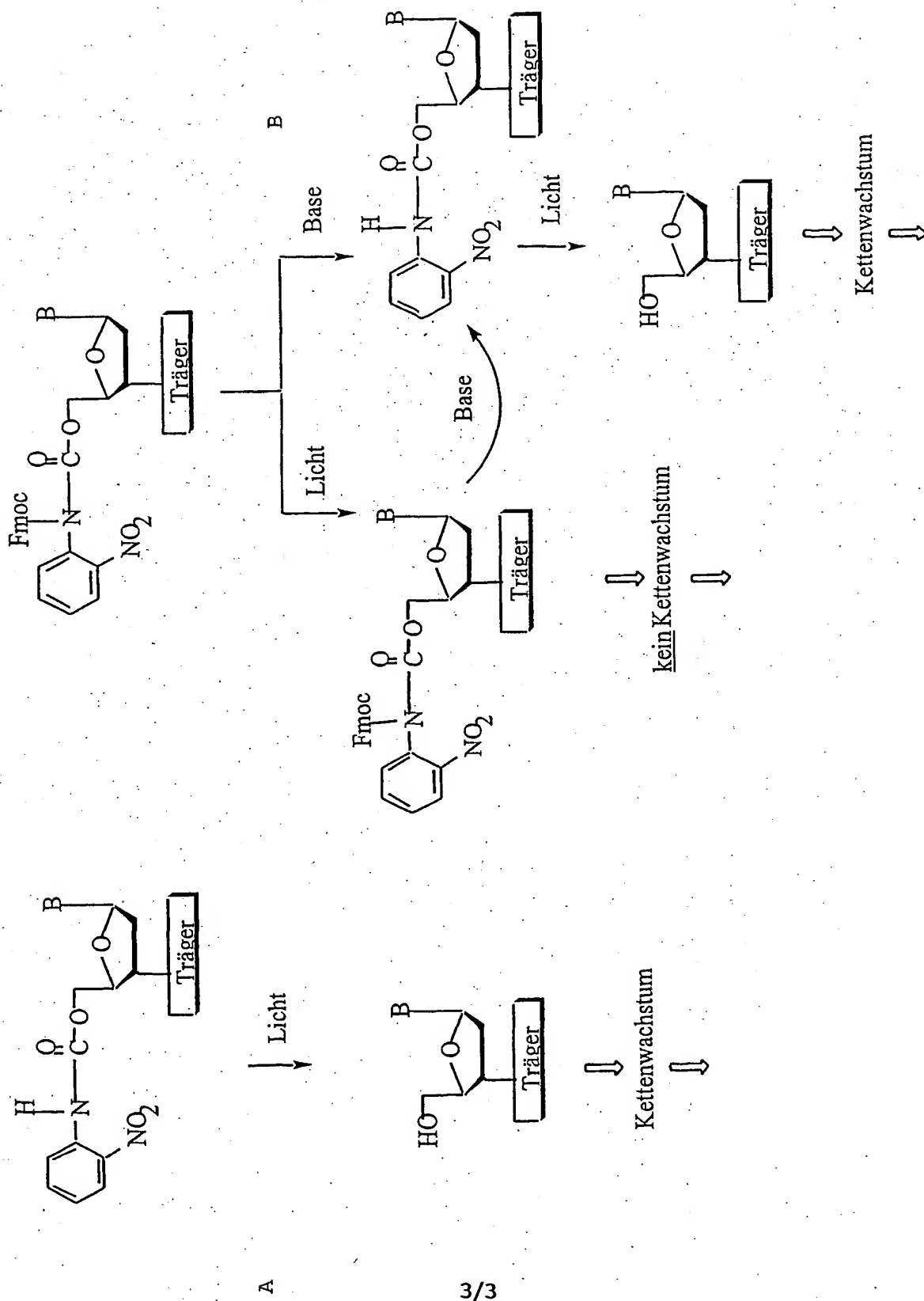
Figur 1



Figur 2



Figur 3



INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International Application No

PCT/EP 02/01186

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER

IPC 7 C07H19/06 C07H19/10 C07H19/16 C07H19/20 C07H21/00
C07C219/06 C07C271/16

According to International Patent Classification (IPC) or to both national classification and IPC

B. FIELDS SEARCHED

Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols)

IPC 7 C07H C07C

Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched

Electronic data base consulted during the international search (name of data base and, where practical, search terms used)

EPO-Internal, WPI Data, PAJ, CHEM ABS Data

C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category *	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
X	HELFERT, H. ET AL.: "NEW METHOD FOR THE PREPARATION OF 1,3-DIAZETIDINEDIONES" ANGEW. CHEM. INTERN. EDIT., vol. 9, 1970, pages 372-373, XP008003978 Page 372, Table, Compound N° (h)	1, 4-8
X	SUN Q ET AL: "STRUCTURE ACTIVITY OF TOPOISOMERASE I POISONS RELATED TO HOECHST 33342" BIOORGANIC & MEDICINAL CHEMISTRY LETTERS, OXFORD, GB, vol. 4, no. 24, 1994, pages 2871-2876, XP002066290 ISSN: 0960-894X Page 2873, Compound 10, 11, 12a, 12b, 14 --- -/-	1-4, 6, 7

☒ Further documents are listed in the continuation of box C.☒ Patent family members are listed in annex.

* Special categories of cited documents:

- *A* document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance
- *E* earlier document but published on or after the international filing date
- *L* document which may throw doubts on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified)
- *O* document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means
- *P* document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed

- *T* later document published after the international filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention
- *X* document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step when the document is taken alone
- *Y* document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other such documents, such combination being obvious to a person skilled in the art.
- *Z* document member of the same patent family

Date of the actual completion of the international search

10 June 2002

Date of mailing of the international search report

27/06/2002

Name and mailing address of the ISA

European Patent Office, P.B. 5818 Patentlaan 2
NL - 2280 HV Rijswijk
Tel. (+31-70) 340-2040, Tx. 31 651 epo nl,
Fax: (+31-70) 340-3016

Authorized officer

Fitz, W

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International Application No

PCT/EP 02/01186

C.(Continuation) DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category *	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
X	CAI S X ET AL: "STRUCTURE-ACTIVITY RELATIONSHIPS OF ALKYL- AND ALKOXY-SUBSTITUTED 1,4-DIHYDROQUINOXALINE-2,3-DIONES: POTENT AND SYSTEMICALLY ACTIVE ANTAGONISTS FOR THE GLYCINE SITE OF THE NMDA RECEPTOR" JOURNAL OF MEDICINAL CHEMISTRY, AMERICAN CHEMICAL SOCIETY, WASHINGTON, US, vol. 40, no. 5, 1997, pages 730-738, XP000652328 ISSN: 0022-2623 Page 731, Schema 3, Compound 12a-12i	1-3,6,7
X	WO 99 00357 A (VERTEX PHARMA) 7 January 1999 (1999-01-07) Page 10, Compound 2	1-3,6,7
X	US 3 991 071 A (GODSON DAVID H ET AL) 9 November 1976 (1976-11-09) Column 13, Example 2, Table, Entries 4 and 16; Column 15, Table, Entries 4 and 16	1,2,6-8
X	SCHAEFER, G. ET AL.: "ENERGY TRANSFER INHIBITION IN PHOTOPHOSPHORYLATION AND OXIDATIVE PHOSPHORYLATION BY 3'-ESTERS OF ADP" COLLOQ. GES. BIOL. CHEM., vol. 29, 1978, pages 220-227, XP008003926 Page 224, Figure 4, Compound (9)	12,14
X	EP 0 555 537 A (BANYU PHARMA CO LTD) 18 August 1993 (1993-08-18) Page 16, Table 1, Compound 24	12
X	WO 96 22966 A (BIOGEN INC ; ADAMS STEVEN P (US); LIN KO CHUNG (US); LEE WEN CHERNG) 1 August 1996 (1996-08-01) Page 32, Compound 1201; Page 83, Compounds 1201-1 and 1201	12
A	WO 97 44345 A (PFLEIDERER WOLFGANG ; EISELE SIGRID (DE)) 27 November 1997 (1997-11-27) cited in the application abstract	1,9,12, 15
A	WO 96 18634 A (PFLEIDERER WOLFGANG ; GIEGRICH HEINER (DE)) 20 June 1996 (1996-06-20) cited in the application abstract	1,9,12, 15

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.

Box I Observations where certain claims were found unsearchable (Continuation of item 1 of first sheet)

This international search report has not been established in respect of certain claims under Article 17(2)(a) for the following reasons:

1. ☐ Claims Nos.:
because they relate to subject matter not required to be searched by this Authority, namely:

2. ☒ Claims Nos.:
because they relate to parts of the international application that do not comply with the prescribed requirements to such an extent that no meaningful international search can be carried out, specifically:

See additional sheet PCT/ISA/210

3. ☐ Claims Nos.:
because they are dependent claims and are not drafted in accordance with the second and third sentences of Rule 6.4(a).

Box II Observations where unity of invention is lacking (Continuation of item 2 of first sheet)

This International Searching Authority found multiple inventions in this international application, as follows:

1. ☐ As all required additional search fees were timely paid by the applicant, this international search report covers all searchable claims.
2. ☐ As all searchable claims could be searched without effort justifying an additional fee, this Authority did not invite payment of any additional fee.
3. ☐ As only some of the required additional search fees were timely paid by the applicant, this international search report covers only those claims for which fees were paid, specifically claims Nos.:

4. ☐ No required additional search fees were timely paid by the applicant. Consequently, this international search report is restricted to the invention first mentioned in the claims; it is covered by claims Nos.:

Remark on Protest

- ☐ The additional search fees were accompanied by the applicant's protest.
☐ No protest accompanied the payment of additional search fees.

Form PCT/ISA/210 (continuation of first sheet (1)) (July 1992)

Continuation of box I.2

Patent claims 1-8 and 12 relate to a disproportionately large number of possible compounds and synthons, of which only a small part are supported by the description under the terms of PCT Article 6 and/or can be considered as disclosed in the patent application under the terms of PCT Article 5. In the case in question, the patent claims lack the corresponding support and the patent application lacks the necessary disclosure to such a degree that a meaningful search appears impossible to conduct, with respect to the entire scope for which protection is sought. For this reason the search was directed at the sections of the patent claims which can be regarded as supported and disclosed in the above-mentioned sense, namely, relating to claims 1-8, those compounds given in the application examples and, relating to claim 12, the synthons as defined in claim 13.

Patent claims 9 and 15 relate to a disproportionately large number of possible applications, of which only a small part are supported by the description under the terms of PCT Article 6 and/or can be considered as disclosed in the patent application under the terms of PCT Article 5. In the case in question, the patent claims lack the corresponding support and the patent application lacks the necessary disclosure to such a degree that a meaningful search appears impossible to conduct, with respect to the entire scope for which protection is sought. For this reason the search was directed at the sections of the patent claims which can be regarded as supported and disclosed in the above-mentioned sense, namely the application for light-controlled synthesis of nucleic acids.

The applicant is reminded that claims, or parts of claims relating to inventions in respect of which no international search report has been established need not be the subject of an international preliminary examination (Rule 66.1(e) PCT). EPO policy, when acting as an International Preliminary Examining Authority, is normally not to carry out a preliminary examination on matter which has not been searched. This is the case, irrespective of whether or not the claims are amended following receipt of the search report (Article 19 PCT) or during any Chapter II procedure whereby the applicant provides new claims.

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International Application No

PCT/EP 02/01186

Patent document cited in search report		Publication date	Patent family member(s)	Publication date
WO 9900357	A	07-01-1999	US 6093742 A AU 8377698 A EP 0993441 A1 WO 9900357 A1	25-07-2000 19-01-1999 19-04-2000 07-01-1999
US 3991071	A	09-11-1976	AU 491880 B GB 1469772 A ZA 7408037 A US 4080462 A AU 7652674 A BE 860966 A7 CS 188185 B2 CY 995 A DD 113164 A5 DE 2429523 A1 FR 2234293 A1 JP 1286805 C JP 50031047 A JP 60010003 B KE 2940 A MY 12578 A US 4154945 A SU 585810 A3	17-06-1976 06-04-1977 28-01-1976 21-03-1978 17-06-1976 18-05-1978 28-02-1979 02-08-1979 20-05-1975 16-01-1975 17-01-1975 31-10-1985 27-03-1975 14-03-1985 30-03-1979 31-12-1978 15-05-1979 25-12-1977
EP 0555537	A	18-08-1993	AT 197305 T AU 657585 B2 AU 2983892 A CA 2084163 A1 DE 69231546 D1 DE 69231546 T2 EP 0555537 A2 JP 6107680 A US 5496928 A US 5614498 A KR 230630 B1	15-11-2000 16-03-1995 10-06-1993 05-06-1993 07-12-2000 31-05-2001 18-08-1993 19-04-1994 05-03-1996 25-03-1997 15-11-1999
WO 9622966	A	01-08-1996	US 6306840 B1 AU 718926 B2 AU 4911596 A BG 63383 B1 BG 101841 A BR 9606778 A CA 2211181 A1 CN 1177343 A CZ 9702340 A3 EE 9700172 A EP 1142867 A2 EP 0805796 A1 FI 973087 A HU 9702461 A2 JP 10513160 T NO 973384 A NZ 336104 A PL 321848 A1 SK 98797 A3 WO 9622966 A1 US 6376538 B1	23-10-2001 04-05-2000 14-08-1996 31-12-2001 30-04-1998 06-01-1998 01-08-1996 25-03-1998 18-03-1998 16-02-1998 10-10-2001 12-11-1997 22-09-1997 28-04-1998 15-12-1998 19-09-1997 26-01-2001 22-12-1997 04-02-1998 01-08-1996 23-04-2002

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

Int. Application No

PCT/EP 02/01186

Patent document cited in search report		Publication date	Patent family member(s)	Publication date
WO 9744345	A	27-11-1997	DE 19620170 A1	27-11-1997
			AT 207077 T	15-11-2001
			AU 711814 B2	21-10-1999
			AU 2890497 A	09-12-1997
			CA 2254065 A1	27-11-1997
			DE 59704973 D1	22-11-2001
			DK 901501 T3	11-02-2002
			WO 9744345 A1	27-11-1997
			EP 0901501 A1	17-03-1999
			ES 2166081 T3	01-04-2002
			JP 2000514404 T	31-10-2000
			US 6153744 A	28-11-2000
WO 9618634	A	20-06-1996	DE 4444996 A1	20-06-1996
			AT 215957 T	15-04-2002
			AU 692658 B2	11-06-1998
			AU 4386596 A	03-07-1996
			BR 9510498 A	30-11-1999
			CA 2207912 A1	20-06-1996
			CZ 9701836 A3	17-12-1997
			DE 59510162 D1	16-05-2002
			WO 9618634 A2	20-06-1996
			EP 0797580 A2	01-10-1997
			FI 973643 A	09-09-1997
			HU 77176 A2	02-03-1998
			JP 11501287 T	02-02-1999
			NO 972754 A	11-08-1997
			US 5763599 A	09-06-1998

A. KLASSIFIZIERUNG DES ANMELDUNGSGEGENSTANDES

IPK 7 C07H19/06 C07H19/10 C07H19/16 C07H19/20 C07H21/00
C07C219/06 C07C271/16

Nach der Internationalen Patentklassifikation (IPK) oder nach der nationalen Klassifikation und der IPK

B. RECHERCHIERTE GEBIETE

Recherchierter Mindestprüfstoff (Klassifikationssystem und Klassifikationssymbole)

IPK 7 C07H C07C

Recherchierte aber nicht zum Mindestprüfstoff gehörende Veröffentlichungen, soweit diese unter die recherchierten Gebiete fallen

Während der internationalen Recherche konsultierte elektronische Datenbank (Name der Datenbank und evtl. verwendete Suchbegriffe)

EPO-Internal, WPI Data, PAJ, CHEM ABS Data

C. ALS WESENTLICH ANGESEHENE UNTERLAGEN

Kategorie*	Bezeichnung der Veröffentlichung, soweit erforderlich unter Angabe der in Betracht kommenden Teile	Betr. Anspruch Nr.
X	HELFERT, H. ET AL.: "NEW METHOD FOR THE PREPARATION OF 1,3-DIAZETIDINEDIONES" ANGEW. CHEM. INTERN. EDIT., Bd. 9, 1970, Seiten 372-373, XP008003978 Seite 372, Tabelle, Verbindung No. (h)	1,4-8
X	SUN Q ET AL: "STRUCTURE ACTIVITY OF TOPOISOMERASE I POISONS RELATED TO HOECHST 33342" BIOORGANIC & MEDICINAL CHEMISTRY LETTERS, OXFORD, GB, Bd. 4, Nr. 24, 1994, Seiten 2871-2876, XP002066290 ISSN: 0960-894X Seite 2873, Verbindungen 10,11,12a,12b,14 --- -/-	1-4,6,7



Weitere Veröffentlichungen sind der Fortsetzung von Feld C zu entnehmen



Siehe Anhang Patentfamilie

* Besondere Kategorien von angegebenen Veröffentlichungen :

A Veröffentlichung, die den allgemeinen Stand der Technik definiert, aber nicht als besonders bedeutsam anzusehen ist

E älteres Dokument, das jedoch erst am oder nach dem internationalen Anmeldedatum veröffentlicht worden ist

L Veröffentlichung, die geeignet ist, einen Prioritätsanspruch zweifelhaft erscheinen zu lassen, oder durch die das Veröffentlichungsdatum einer anderen im Recherchenbericht genannten Veröffentlichung belegt werden soll oder die aus einem anderen besonderen Grund angegeben ist (wie ausgeführt)

O Veröffentlichung, die sich auf eine mündliche Offenbarung, eine Benutzung, eine Ausstellung oder andere Maßnahmen bezieht

P Veröffentlichung, die vor dem internationalen Anmeldedatum, aber nach dem beanspruchten Prioritätsdatum veröffentlicht worden ist

T Spätere Veröffentlichung, die nach dem internationalen Anmeldedatum oder dem Prioritätsdatum veröffentlicht worden ist und mit der Anmeldung nicht kollidiert, sondern nur zum Verständnis des der Erfindung zugrundeliegenden Prinzips oder der ihr zugrundeliegenden Theorie angegeben ist

X Veröffentlichung von besonderer Bedeutung; die beanspruchte Erfindung kann allein aufgrund dieser Veröffentlichung nicht als neu oder auf erfinderischer Tätigkeit beruhend betrachtet werden

Y Veröffentlichung von besonderer Bedeutung; die beanspruchte Erfindung kann nicht als auf erfinderischer Tätigkeit beruhend betrachtet werden, wenn die Veröffentlichung mit einer oder mehreren anderen Veröffentlichungen dieser Kategorie in Verbindung gebracht wird und diese Verbindung für einen Fachmann nahellegend ist

Z Veröffentlichung, die Mitglied derselben Patentfamilie ist

Datum des Abschlusses der internationalen Recherche

10. Juni 2002

Absendedatum des internationalen Recherchenberichts

27/06/2002

Name und Postanschrift der Internationalen Recherchenbehörde
Europäisches Patentamt, P.B. 5818 Patentlaan 2
NL - 2280 HV Rijswijk
Tel. (+31-70) 340-2040, Tx. 31 651 epo nl,
Fax: (+31-70) 340-3016

Bevollmächtigter Bediensteter

Fitz, W

C.(Fortsetzung) ALS WESENTLICH ANGESEHENE UNTERLAGEN

Kategorie*	Bezeichnung der Veröffentlichung, soweit erforderlich unter Angabe der in Betracht kommenden Teile	Betr. Anspruch Nr.
X	CAI S X ET AL: "STRUCTURE-ACTIVITY RELATIONSHIPS OF ALKYL- AND ALKOXY-SUBSTITUTED 1,4-DIHYDROQUINOXALINE-2,3-DIONES: POTENT AND SYSTEMICALLY ACTIVE ANTAGONISTS FOR THE GLYCINE SITE OF THE NMDA RECEPTOR" JOURNAL OF MEDICINAL CHEMISTRY, AMERICAN CHEMICAL SOCIETY, WASHINGTON, US, Bd. 40, Nr. 5, 1997, Seiten 730-738, XP000652328 ISSN: 0022-2623 Seite 731, Schema 3, Verbindungen 12a-12i	1-3,6,7
X	WO 99 00357 A (VERTEX PHARMA) 7. Januar 1999 (1999-01-07) Seite 10, Verbindung 2	1-3,6,7
X	US 3 991 071 A (GODSON DAVID H ET AL) 9. November 1976 (1976-11-09) Spalte 13, Beispiel 2, Tabelle, Eingänge 4 und 16; Spalte 15, Tabelle, Eingänge 4 und 16	1,2,6-8
X	SCHAEFER, G. ET AL.: "ENERGY TRANSFER INHIBITION IN PHOTOPHOSPHORYLATION AND OXIDATIVE PHOSPHORYLATION BY 3'-ESTERS OF ADP" COLLOQ. GES. BIOL.CHEM., Bd. 29, 1978, Seiten 220-227, XP008003926 Seite 224, Figur 4, Verbindung (9)	12,14
X	EP 0 555 537 A (BANYU PHARMA CO LTD) 18. August 1993 (1993-08-18) Seite 16, Tabelle 1, Verbindung 24	12
X	WO 96 22966 A (BIOGEN INC ;ADAMS STEVEN P (US); LIN KO CHUNG (US); LEE WEN CHERNG) 1. August 1996 (1996-08-01) Seite 32, Verbindung 1201; Seite 83, Verbindungen 1201-1 und 1201	12
A	WO 97 44345 A (PFLEIDERER WOLFGANG ;EISELE SIGRID (DE)) 27. November 1997 (1997-11-27) in der Anmeldung erwähnt Zusammenfassung	1,9,12, 15
A	WO 96 18634 A (PFLEIDERER WOLFGANG ;GIEGRICH HEINER (DE)) 20. Juni 1996 (1996-06-20) in der Anmeldung erwähnt Zusammenfassung	1,9,12, 15

INTERNATIONALER RECHERCHENBERICHT

internationales Aktenzeichen
PCT/EP 02/01186

Feld I Bemerkungen zu den Ansprüchen, die sich als nicht recherchierbar erwiesen haben (Fortsetzung von Punkt 2 auf Blatt 1)

Gemäß Artikel 17(2)a) wurde aus folgenden Gründen für bestimmte Ansprüche kein Recherchenbericht erstellt:

1. ☐ Ansprüche Nr. _____
weil sie sich auf Gegenstände beziehen, zu deren Recherche die Behörde nicht verpflichtet ist, nämlich

2. ☒ Ansprüche Nr. _____
weil sie sich auf Teile der internationalen Anmeldung beziehen, die den vorgeschriebenen Anforderungen so wenig entsprechen, daß eine sinnvolle internationale Recherche nicht durchgeführt werden kann, nämlich
siehe Zusatzblatt WEITERE ANGABEN PCT/ISA/210

3. ☐ Ansprüche Nr. _____
weil es sich dabei um abhängige Ansprüche handelt, die nicht entsprechend Satz 2 und 3 der Regel 6.4 a) abgefaßt sind.

Feld II Bemerkungen bei mangelnder Einheitlichkeit der Erfindung (Fortsetzung von Punkt 3 auf Blatt 1)

Die internationale Recherchenbehörde hat festgestellt, daß diese internationale Anmeldung mehrere Erfindungen enthält:

1. ☐ Da der Anmelder alle erforderlichen zusätzlichen Recherchegebühren rechtzeitig entrichtet hat, erstreckt sich dieser internationale Recherchenbericht auf alle recherchierbaren Ansprüche.

2. ☐ Da für alle recherchierbaren Ansprüche die Recherche ohne einen Arbeitsaufwand durchgeführt werden konnte, der eine zusätzliche Recherchegebühr gerechtfertigt hätte, hat die Behörde nicht zur Zahlung einer solchen Gebühr aufgefordert.

3. ☐ Da der Anmelder nur einige der erforderlichen zusätzlichen Recherchegebühren rechtzeitig entrichtet hat, erstreckt sich dieser internationale Recherchenbericht nur auf die Ansprüche, für die Gebühren entrichtet worden sind, nämlich auf die Ansprüche Nr. _____

4. ☐ Der Anmelder hat die erforderlichen zusätzlichen Recherchegebühren nicht rechtzeitig entrichtet. Der internationale Recherchenbericht beschränkt sich daher auf die in den Ansprüchen zuerst erwähnte Erfindung; diese ist in folgenden Ansprüchen erfaßt:

Bemerkungen hinsichtlich eines Widerspruchs

- ☐ Die zusätzlichen Gebühren wurden vom Anmelder unter Widerspruch gezahlt.
- ☐ Die Zahlung zusätzlicher Recherchegebühren erfolgte ohne Widerspruch.

WEITERE ANGABEN

PCT/ISA/ 210

Fortsetzung von Feld I.2

Die geltenden Patentansprüche 1-8 und 12 beziehen sich auf eine unverhältnismäßig große Zahl möglicher Verbindungen und Synthone, von denen sich nur ein kleiner Anteil im Sinne von Art. 6 PCT auf die Beschreibung stützen und/oder als im Sinne von Art. 5 PCT in der Patentanmeldung offenbart gelten kann. Im vorliegenden Fall fehlt den Patentansprüchen die entsprechende Stütze und fehlt der Patentanmeldung die nötige Offenbarung in einem solchen Maße, daß eine sinnvolle Recherche über den gesamten erstrebten Schutzbereich unmöglich erscheint. Daher wurde die Recherche auf die Teile der Patentansprüche gerichtet, welche im o.a. Sinne als gestützt und offenbart erscheinen, nämlich, was die Ansprüche 1-8 betrifft, auf die Verbindungen, wie sie in den Ausführungsbeispielen angegeben sind, sowie, was die Anspruch 12 betrifft, auf die Synthone, wie sie im Anspruch 13 definiert sind.

Die geltenden Patentansprüche 9 und 15 beziehen sich auf eine unverhältnismäßig große Zahl möglicher Verwendungen, von denen sich nur ein kleiner Anteil im Sinne von Art. 6 PCT auf die Beschreibung stützen und/oder als im Sinne von Art. 5 PCT in der Patentanmeldung offenbart gelten kann. Im vorliegenden Fall fehlt den Patentansprüchen die entsprechende Stütze und fehlt der Patentanmeldung die nötige Offenbarung in einem solchen Maße, daß eine sinnvolle Recherche über den gesamten erstrebten Schutzbereich unmöglich erscheint. Daher wurde die Recherche dieser Ansprüche auf die Teile der Patentansprüche gerichtet, welche im o.a. Sinne als gestützt und offenbart erscheinen, nämlich die Verwendung für die lichtgesteuerte Synthese von Nukleinsäuren.

Der Anmelder wird darauf hingewiesen, daß Patentansprüche, oder Teile von Patentansprüchen, auf Erfindungen, für die kein internationaler Recherchenbericht erstellt wurde, normalerweise nicht Gegenstand einer internationalen vorläufigen Prüfung sein können (Regel 66.1(e) PCT). In seiner Eigenschaft als mit der internationalen vorläufigen Prüfung beauftragte Behörde wird das EPA also in der Regel keine vorläufige Prüfung für Gegenstände durchführen, zu denen keine Recherche vorliegt. Dies gilt auch für den Fall, daß die Patentansprüche nach Erhalt des internationalen Recherchenberichtes geändert wurden (Art. 19 PCT), oder für den Fall, daß der Anmelder im Zuge des Verfahrens gemäß Kapitel II PCT neue Patentansprüche vorlegt.

INTERNATIONALER RECHERCHENBERICHT

Internationales Aktenzeichen

PCT/EP 02/01186

Im Recherchenbericht angeführtes Patentdokument	Datum der Veröffentlichung	Mitglied(er) der Patentfamilie	Datum der Veröffentlichung
WO 9900357	A	07-01-1999	US 6093742 A 25-07-2000
			AU 8377698 A 19-01-1999
			EP 0993441 A1 19-04-2000
			WO 9900357 A1 07-01-1999
US 3991071	A	09-11-1976	AU 491880 B 17-06-1976
			GB 1469772 A 06-04-1977
			ZA 7408037 A 28-01-1976
			US 4080462 A 21-03-1978
			AU 7652674 A 17-06-1976
			BE 860966 A7 18-05-1978
			CS 188185 B2 28-02-1979
			CY 995 A 02-08-1979
			DD 113164 A5 20-05-1975
			DE 2429523 A1 16-01-1975
			FR 2234293 A1 17-01-1975
			JP 1286805 C 31-10-1985
			JP 50031047 A 27-03-1975
			JP 60010003 B 14-03-1985
			KE 2940 A 30-03-1979
			MY 12578 A 31-12-1978
			US 4154945 A 15-05-1979
			SU 585810 A3 25-12-1977
EP 0555537	A	18-08-1993	AT 197305 T 15-11-2000
			AU 657585 B2 16-03-1995
			AU 2983892 A 10-06-1993
			CA 2084163 A1 05-06-1993
			DE 69231546 D1 07-12-2000
			DE 69231546 T2 31-05-2001
			EP 0555537 A2 18-08-1993
			JP 6107680 A 19-04-1994
			US 5496928 A 05-03-1996
			US 5614498 A 25-03-1997
			KR 230630 B1 15-11-1999
WO 9622966	A	01-08-1996	US 6306840 B1 23-10-2001
			AU 718926 B2 04-05-2000
			AU 4911596 A 14-08-1996
			BG 63383 B1 31-12-2001
			BG 101841 A 30-04-1998
			BR 9606778 A 06-01-1998
			CA 2211181 A1 01-08-1996
			CN 1177343 A 25-03-1998
			CZ 9702340 A3 18-03-1998
			EE 9700172 A 16-02-1998
			EP 1142867 A2 10-10-2001
			EP 0805796 A1 12-11-1997
			FI 973087 A 22-09-1997
			HU 9702461 A2 28-04-1998
			JP 10513160 T 15-12-1998
			NO 973384 A 19-09-1997
			NZ 336104 A 26-01-2001
			PL 321848 A1 22-12-1997
			SK 98797 A3 04-02-1998
			WO 9622966 A1 01-08-1996
			US 6376538 B1 23-04-2002

INTERNATIONALER RECHERCHENBERICHT

Internationales Aktenzeichen

PCT/EP 02/01186

Im Recherchenbericht angeführtes Patentdokument	Datum der Veröffentlichung	Mitglied(er) der Patentfamilie	Datum der Veröffentlichung
WO 9744345 A	27-11-1997	DE 19620170 A1	27-11-1997
		AT 207077 T	15-11-2001
		AU 711814 B2	21-10-1999
		AU 2890497 A	09-12-1997
		CA 2254065 A1	27-11-1997
		DE 59704973 D1	22-11-2001
		DK 901501 T3	11-02-2002
		WO 9744345 A1	27-11-1997
		EP 0901501 A1	17-03-1999
		ES 2166081 T3	01-04-2002
		JP 2000514404 T	31-10-2000
		US 6153744 A	28-11-2000
WO 9618634 A	20-06-1996	DE 4444996 A1	20-06-1996
		AT 215957 T	15-04-2002
		AU 692658 B2	11-06-1998
		AU 4386596 A	03-07-1996
		BR 9510498 A	30-11-1999
		CA 2207912 A1	20-06-1996
		CZ 9701836 A3	17-12-1997
		DE 59510162 D1	16-05-2002
		WO 9618634 A2	20-06-1996
		EP 0797580 A2	01-10-1997
		FI 973643 A	09-09-1997
		HU 77176 A2	02-03-1998
		JP 11501287 T	02-02-1999
		NO 972754 A	11-08-1997
		US 5763599 A	09-06-1998